



(19) **SU** <sup>(11)</sup> **1 723 125** <sup>(13)</sup> **A1**  
(51) Int. Cl.

STATE COMMITTEE  
FOR INVENTIONS AND DISCOVERIES

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(71) Applicant: **INSTITUT KHIMICHESKOJ FIZIKI  
IM.N.N.SEMENOVA**

(72) Inventor: **VASILEVA SVETLANA VASILEVNA,  
KADORKINA GULNARA  
KONSTANTINOVNA, KOSTYANOVSKIJ REMIR  
GRIGOREVICH, MAKHOVA ELENA  
VALENTINOVNA, PAVLOVA-REZAKOVA ANNA  
GRIGOREVNA**

(54) **MUTAGEN**

(57) Изобретение относится к генетике, а именно к установлению мутагенной активности а, й бис-М-азиридианоалканов. Целью изобретения является увеличение мутагенной активности и повышение

безопасности работы с мутагеном. Показано, что а, аьбис-М-азиридианоалканы общей формулы  $JM(CH_2)$  где п 3-8 и 12, могут быть использованы в качестве химических мутагенов. 3 табл.

SU 1 723 125 A1

SU 1 723 125 A1



(19) SU (11) 1 723 125 (13) A1  
(51) МПК

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ ПО  
ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ  
СССР

(21), (22) Заявка: 4767001, 08.12.1989

(46) Дата публикации: 30.03.1992

(56) Ссылки: Бартошевич Ю.Э., Филиппова Л.М.,  
Костяновский Р.Г., Генетика, 1966, №4, с.  
147155. Костяновский Р.Г., Панышин О.А. Изв.  
АН СССР, сер. хим., 1965, № 3, с. 567-570.

(98) Адрес для переписки:  
11 117977 МОСКВА ГСП-1, КОСЫГИНА 4

(71) Заявитель:  
ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ  
ИМ.Н.Н.СЕМЕНОВА

(72) Изобретатель: ВАСИЛЬЕВА СВЕТЛАНА  
ВАСИЛЬЕВНА,  
КАДОРКИНА ГУЛЬНАРА  
КОНСТАНТИНОВНА, КОСТЯНОВСКИЙ  
РЭМИР ГРИГОРЬЕВИЧ, МАХОВА ЕЛЕНА  
ВАЛЕНТИНОВНА, ПАВЛОВА-РЕЗАКОВА АННА  
ГРИГОРЬЕВНА 11 117334 i1NEAA,

BAIiNEEE iB.44-1311 117321 i1NEAA,  
iBIOiPciAB 36-4-17011 117279 i1NEAA,  
iNOBIAEOBifAA 37A-12411 127644 i1NEAA,  
EADAeUNEEe A-B 21-1-11611 123056 i1NEAA,  
OE.2-B ABAHONeAB 43-30

(54) Мутаген

SU 1 723 125 A1

SU 1 723 125 A1



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГКНТ СССР

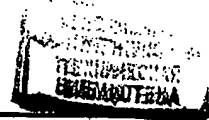
(19) SU (11) 1723125 A1

(51)5 C 12 N 15/01

12.00.892

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ



(21) 4767001/13  
(22) 08.12.89  
(46) 30.03.92. Бюл. № 12  
(71) Институт химической физики им.  
Н.Н.Семенова  
(72) С.В.Васильева, Г.К.Кадоркина, Р.Г.Кос-  
тяновский, Е.В.Махова и А.Г.Павлова-Реза-  
кова  
(53) 575.224.4.08 (088.8)  
(56) Бартошевич Ю.Э., Филиппова Л.М., Ко-  
стяновский Р.Г., Генетика, 1966, № 4, с. 147-  
155.  
Костяновский Р.Г., Паньшин О.А. Изв.  
АН СССР, сер. хим., 1965, № 3, с. 567-570.

(54) МУТАГЕН  
(57) Изобретение относится к генетике, а  
именно к установлению мутагенной актив-  
ности  $\alpha, \omega$ -бис-N-азиридиноалканов. Целью  
изобретения является увеличение мута-  
генной активности и повышение безопас-  
ности работы с мутагеном. Показано, что  
 $\alpha, \omega$ -бис-N-азиридиноалканы общей форму-  
лы  $\Delta N(CH_2)_n \Delta$  где  $n = 3-8$  и 12, могут  
быть использованы в качестве химических  
мутагенов. 3 табл.

Изобретение относится к генетике, а  
именно к экспериментальному доказатель-  
ству высокой генетической (мутагенной) ак-  
тивности  $\alpha, \omega$ -бис-N-азиридиноалканов  
общей формулы  $\Delta N(CH_2)_n \Delta$ , где  $n = 3-8$   
и 12, которые могут найти практическое при-  
менение, в частности в микробиологической  
и с/х селекции, а также в биотехнологии и  
медицине.

Известна высокая мутагенная ак-  
тивность азиридина (этиленimina)

$\begin{matrix} CH_2 \\ \diagup \\ NH \end{matrix}$  в отношении индукции мута-  
ций у различных организмов, включая ин-  
дукцию  $His^+$  ревертантов у штаммов  
*Salmonella typhimurium* TA1535 и TA100  
pKM101. При дозе мутагена 0,28 мМ на чаш-  
ку число индуцированных  $His^+$  ревертантов  
составило 190, превысив спонтанный фон в  
95 раз, — для штамма TA1535, и 290 (превы-  
шение спонтанного фона в 8 раз) — для  
штамма TA100 pKM101.

Недостатки в практическом использова-  
нии азиридина связаны с тем, что это соеди-  
нение легколетучее (Ткип. 55) и  
пожароопасное, обладает кожноарывным  
действием.

Целью изобретения является увеличе-  
ние мутагенной активности и повышение  
безопасности работы с ним.

Известно применение  $\alpha, \omega$ -бис-N-ази-  
ридиноалканов в качестве компонент реак-  
тивных топлив, сшивающих реагентов для  
полимеров и как препараты, обладающие  
противоопухолевой активностью.

Предложено использование  $\alpha, \omega$ -бис-  
N-азиридиноалканов в качестве мутагенов в  
отношении бактериальной клетки *S.*  
*typhimurium* TA100 с генотипом *his* G46 *uvrB*  
*rfa* pKM 101. Этот штамм является производ-  
ным штамма *S. typhimurium* TA1535 и несет  
миссенс мутацию *his* G46, ту же, что и в  
штамме TA1535. В качестве тест-объекта ис-  
пользован также TA1535.

SU 1723125 A1

SU 1723125 A1

(19) SU (11) 1723125 A1

Изобретение относится к генетике, а именно к экспериментальному доказательству высокой генетической (мутагенной) активности а, и -бис-азиридиноалканов общей формулы  $N(CH_2)_nN$ , где  $n$  3-8 и 12, которые могут найти практическое применение, в частности в микробиологической и с/х селекции, а также в биотехнологии и медицине.

Известна высокая мутагенная активность азиридина (этиленимины)  $CH_2CHNH$

$CH_2CH$  в отношении индукции мутаций у различных организмов, включая индукцию  $His^+$  ревертантов у штаммов *Salmonella typhimurium* TA1535 и TA100 pKM101. При дозе мутагена 0,28 мМ на чашку число индуцированных  $His^+$  ревертантов составило 190, превысив спонтанный фон в 95 раз, - для штамма TA1535, и 290 (превышение спонтанного фона в 8 раз) - для штамма TA100 pKM101.

Недостатки в практическом использовании азиридина связаны с тем, что это соединение легколетучее (ТКип. 55) и пожароопасное, обладает кожноарывным действием.

Целью изобретения является увеличение мутагенной активности и повышение безопасности работы с ним.

Известно применение а, и-бис-М-ази-ридиноалканов в качестве компонент реактивных топлив, сшивающих реагентов для полимеров и как препараты, обладающие противоопухолевой активностью.

Предложено использование ог, ш-бис- N-азиридиноалканов в качестве мутагенов в отношении бактериальной клетки *S. typhimurium* TA100 с генотипом  $his\ G46\ uvrB\ rfa\ pKM\ 101$ . Этот штамм является производным штамма *S. typhimurium* TA1535 и несет миссенс мутацию  $his\ G46$ , ту же, что и в штамме TA 1535. В качестве тест-объекта использован также TA1535.

сл  
с  
XI ND OJ  
Ю СЛ

Для изучения мутагенной активности указанных химических соединений использован классический тест Эймса, основанный на учете числа  $His$  ревертантов на чашке Петри в зависимости от дозы внесенного соединения.

а, со -бис-Ы-азиридиноалканы устойчивые, высококипящие жидкости с ТКип. 190- 220°C. Они были впервые получены реакцией а, й -диаминоалкана и 1,2-дигало- генэтана в среде 1,2-дихлорэтана или в бен- золе в присутствии 50% щелочи при 60-70°C.

П р и м е р 1. а, о -бис-М-азиридинобу- тан. Мутагенная активность на бактериальной клетке *Salmonella typhimurium* TA1535 0,1 мл раствора а, у-бис-М-азиридинобу- та на заданной концентрации в воде добавляют к 2 мл 0,6%-ного водного агара, содержащего 0,5% NaCl, биотин и гистидин (по 10 мл 0,5 мМ раствора на 80 мл такого водного агара), 0,1 мл свежей ночной культуры бактерий *S. typhimurium* TA1535 с титром 1-5 108 кл/мл и 0,5 мл фосфатного буфера Серенсена pH

7,4. Пробирку с этим верхним агаром встряхивают, перемешивая содержимое, и быстро выливают в чашку Петри на поверхность нижнего минимального агара, содержащего 2% агар с  $MgSO_4$ , глюкозой и концентратом солей. После надежного застывания верхнего слоя чашки Петри переворачивают и инкубируют в термостате при 37°C 48 ч, после чего учитывают число  $His$  ревертантов. Для учета спонтанного фона частоты спонтанных мутаций вместо раствора мутагена в пробирку с 0,6%-ным агаром вносят 0,1 мл воды.

Мутагенную активность других опытных соединений изучают в соответствии с данной методикой. Результаты исследований представлены в табл. 1.

Анализ данных табл. 1 свидетельствует о том, что все изученные соединения обладают выраженным мутагенным действием, при их использовании частота индуцированных  $His$  ревертантов превышает спонтанные показатели в десятки и сотни раз. Наибольшую активность при этом проявляют азиридиноалканы с числом групп  $CH_2$ , равным 4-7.

П р и м е р 2. а, й бис-14-азиридинобу- тан. Мутагенная активность на бактериальных клетках *Salmonella typhimurium* TA100 pKM101.

Испытание мутагенной активности проводят аналогично методу, описанному в примере 1, но в качестве тест-объекта используют штамм *S. typhimurium* TA100, содержащий плазмиду pKM101.

В табл. 2 приведены результаты изучения мутагенной активности а, й -бис-М-азиридинобутана и других азиридиноалканов в отношении штамма *S. typhimurium* TA100 pKM101.

Как следует из табл. 2 и 1, зарегистрирован выдающийся мутагенный эффект соединения ряда а, й бис-Ы-азиридиноалканов с п 3-8; для отдельных соединений превы- Шение спонтанного фона достигает 250 раз. Мутагенный эффект соединения с п 12 выражен слабее.

Пример 3. Сравнительная мутагенная активность 1 мМ растворов а, а -бис- 1-ази- ридиноалканов на *S. typhimurium* TA100 pKM101.

Эксперименты проводят в соответствии с методом в примере 2, однако все соединения испытывают в эквимольных дозах- 0,7 мМ на чашку. Результаты экспериментов приведены в табл. 3. Для сравнения изучен также 0,7 мМ азиридин.

Из данных табл. 3 следует, что так и в предыдущих опытах, наибольшую активность проявили а, й бис-гЛ-азиридиноалка- ны с числом п 4-8, как в абсолютных значениях количества колоний-ревертантов

на чашку, так при расчете числа  $His$  ревертантов на 1 мМ препарата.

Меньшую активность показывают соединения с числом п 3 и 12. Однако и они являются мутагенами, так как в соответствии со стандартным тестом Эймса мутагенными считаются соединения, вызвавшие превышение спонтанного фона не менее чем в 2 раза.

Таким образом, и, й -бис-1

SU 1723125 A1

SU 1723125 A1

SU 1723125 A1

1-азиридиноалканы обладают выраженным - а некоторые из них - выдающимися мутагенным эффектом на бактериальной клетке. Мутагенная эффективность соединений с л 4-8 значительно превышает эффективность известного супермутагена ази- ридина (этиленimina), при испытании в одной и той же генетической системе, а большая устойчивость и высокая температура их кипения в сравнении с азиридином

делает практическое использования а, бис-1М-азиридиноалканов значительно менее опасным.

Формула изобретения Применение а, аМзис-М-азиридиноалка- нов общей формулы  $N(CH_2)_nN$ , где n 3 или 4, или 5, или 6, или 7, или 8, или 12, в качестве мутагена.

Таблица 1

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

-5-



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

оп. SU, 1723125 A1

оп. 12.12.1971

000854

ПОСТАНОВЛЕНИЕ КОМИТЕТА  
ПО ВОПРОСАМ ПЕРЕКЛАДА И  
ОПИСАНИЯ

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ



(1) (7) (12) (13)  
(2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87) (88) (89) (90) (91) (92) (93) (94) (95) (96) (97) (98) (99) (100) (101) (102) (103) (104) (105) (106) (107) (108) (109) (110) (111) (112) (113) (114) (115) (116) (117) (118) (119) (120) (121) (122) (123) (124) (125) (126) (127) (128) (129) (130) (131) (132) (133) (134) (135) (136) (137) (138) (139) (140) (141) (142) (143) (144) (145) (146) (147) (148) (149) (150) (151) (152) (153) (154) (155) (156) (157) (158) (159) (160) (161) (162) (163) (164) (165) (166) (167) (168) (169) (170) (171) (172) (173) (174) (175) (176) (177) (178) (179) (180) (181) (182) (183) (184) (185) (186) (187) (188) (189) (190) (191) (192) (193) (194) (195) (196) (197) (198) (199) (200) (201) (202) (203) (204) (205) (206) (207) (208) (209) (210) (211) (212) (213) (214) (215) (216) (217) (218) (219) (220) (221) (222) (223) (224) (225) (226) (227) (228) (229) (230) (231) (232) (233) (234) (235) (236) (237) (238) (239) (240) (241) (242) (243) (244) (245) (246) (247) (248) (249) (250) (251) (252) (253) (254) (255) (256) (257) (258) (259) (260) (261) (262) (263) (264) (265) (266) (267) (268) (269) (270) (271) (272) (273) (274) (275) (276) (277) (278) (279) (280) (281) (282) (283) (284) (285) (286) (287) (288) (289) (290) (291) (292) (293) (294) (295) (296) (297) (298) (299) (300) (301) (302) (303) (304) (305) (306) (307) (308) (309) (310) (311) (312) (313) (314) (315) (316) (317) (318) (319) (320) (321) (322) (323) (324) (325) (326) (327) (328) (329) (330) (331) (332) (333) (334) (335) (336) (337) (338) (339) (340) (341) (342) (343) (344) (345) (346) (347) (348) (349) (350) (351) (352) (353) (354) (355) (356) (357) (358) (359) (360) (361) (362) (363) (364) (365) (366) (367) (368) (369) (370) (371) (372) (373) (374) (375) (376) (377) (378) (379) (380) (381) (382) (383) (384) (385) (386) (387) (388) (389) (390) (391) (392) (393) (394) (395) (396) (397) (398) (399) (400) (401) (402) (403) (404) (405) (406) (407) (408) (409) (410) (411) (412) (413) (414) (415) (416) (417) (418) (419) (420) (421) (422) (423) (424) (425) (426) (427) (428) (429) (430) (431) (432) (433) (434) (435) (436) (437) (438) (439) (440) (441) (442) (443) (444) (445) (446) (447) (448) (449) (450) (451) (452) (453) (454) (455) (456) (457) (458) (459) (460) (461) (462) (463) (464) (465) (466) (467) (468) (469) (470) (471) (472) (473) (474) (475) (476) (477) (478) (479) (480) (481) (482) (483) (484) (485) (486) (487) (488) (489) (490) (491) (492) (493) (494) (495) (496) (497) (498) (499) (500) (501) (502) (503) (504) (505) (506) (507) (508) (509) (510) (511) (512) (513) (514) (515) (516) (517) (518) (519) (520) (521) (522) (523) (524) (525) (526) (527) (528) (529) (530) (531) (532) (533) (534) (535) (536) (537) (538) (539) (540) (541) (542) (543) (544) (545) (546) (547) (548) (549) (550) (551) (552) (553) (554) (555) (556) (557) (558) (559) (560) (561) (562) (563) (564) (565) (566) (567) (568) (569) (570) (571) (572) (573) (574) (575) (576) (577) (578) (579) (580) (581) (582) (583) (584) (585) (586) (587) (588) (589) (590) (591) (592) (593) (594) (595) (596) (597) (598) (599) (600) (601) (602) (603) (604) (605) (606) (607) (608) (609) (610) (611) (612) (613) (614) (615) (616) (617) (618) (619) (620) (621) (622) (623) (624) (625) (626) (627) (628) (629) (630) (631) (632) (633) (634) (635) (636) (637) (638) (639) (640) (641) (642) (643) (644) (645) (646) (647) (648) (649) (650) (651) (652) (653) (654) (655) (656) (657) (658) (659) (660) (661) (662) (663) (664) (665) (666) (667) (668) (669) (670) (671) (672) (673) (674) (675) (676) (677) (678) (679) (680) (681) (682) (683) (684) (685) (686) (687) (688) (689) (690) (691) (692) (693) (694) (695) (696) (697) (698) (699) (700) (701) (702) (703) (704) (705) (706) (707) (708) (709) (710) (711) (712) (713) (714) (715) (716) (717) (718) (719) (720) (721) (722) (723) (724) (725) (726) (727) (728) (729) (730) (731) (732) (733) (734) (735) (736) (737) (738) (739) (740) (741) (742) (743) (744) (745) (746) (747) (748) (749) (750) (751) (752) (753) (754) (755) (756) (757) (758) (759) (760) (761) (762) (763) (764) (765) (766) (767) (768) (769) (770) (771) (772) (773) (774) (775) (776) (777) (778) (779) (780) (781) (782) (783) (784) (785) (786) (787) (788) (789) (790) (791) (792) (793) (794) (795) (796) (797) (798) (799) (800) (801) (802) (803) (804) (805) (806) (807) (808) (809) (810) (811) (812) (813) (814) (815) (816) (817) (818) (819) (820) (821) (822) (823) (824) (825) (826) (827) (828) (829) (830) (831) (832) (833) (834) (835) (836) (837) (838) (839) (840) (841) (842) (843) (844) (845) (846) (847) (848) (849) (850) (851) (852) (853) (854) (855) (856) (857) (858) (859) (860) (861) (862) (863) (864) (865) (866) (867) (868) (869) (870) (871) (872) (873) (874) (875) (876) (877) (878) (879) (880) (881) (882) (883) (884) (885) (886) (887) (888) (889) (890) (891) (892) (893) (894) (895) (896) (897) (898) (899) (900) (901) (902) (903) (904) (905) (906) (907) (908) (909) (910) (911) (912) (913) (914) (915) (916) (917) (918) (919) (920) (921) (922) (923) (924) (925) (926) (927) (928) (929) (930) (931) (932) (933) (934) (935) (936) (937) (938) (939) (940) (941) (942) (943) (944) (945) (946) (947) (948) (949) (950) (951) (952) (953) (954) (955) (956) (957) (958) (959) (960) (961) (962) (963) (964) (965) (966) (967) (968) (969) (970) (971) (972) (973) (974) (975) (976) (977) (978) (979) (980) (981) (982) (983) (984) (985) (986) (987) (988) (989) (990) (991) (992) (993) (994) (995) (996) (997) (998) (999) (1000) (1001) (1002) (1003) (1004) (1005) (1006) (1007) (1008) (1009) (1010) (1011) (1012) (1013) (1014) (1015) (1016) (1017) (1018) (1019) (1020) (1021) (1022) (1023) (1024) (1025) (1026) (1027) (1028) (1029) (1030) (1031) (1032) (1033) (1034) (1035) (1036) (1037) (1038) (1039) (1040) (1041) (1042) (1043) (1044) (1045) (1046) (1047) (1048) (1049) (1050) (1051) (1052) (1053) (1054) (1055) (1056) (1057) (1058) (1059) (1060) (1061) (1062) (1063) (1064) (1065) (1066) (1067) (1068) (1069) (1070) (1071) (1072) (1073) (1074) (1075) (1076) (1077) (1078) (1079) (1080) (1081) (1082) (1083) (1084) (1085) (1086) (1087) (1088) (1089) (1090) (1091) (1092) (1093) (1094) (1095) (1096) (1097) (1098) (1099) (1100) (1101) (1102) (1103) (1104) (1105) (1106) (1107) (1108) (1109) (1110) (1111) (1112) (1113) (1114) (1115) (1116) (1117) (1118) (1119) (1120) (1121) (1122) (1123) (1124) (1125) (1126) (1127) (1128) (1129) (1130) (1131) (1132) (1133) (1134) (1135) (1136) (1137) (1138) (1139) (1140) (1141) (1142) (1143) (1144) (1145) (1146) (1147) (1148) (1149) (1150) (1151) (1152) (1153) (1154) (1155) (1156) (1157) (1158) (1159) (1160) (1161) (1162) (1163) (1164) (1165) (1166) (1167) (1168) (1169) (1170) (1171) (1172) (1173) (1174) (1175) (1176) (1177) (1178) (1179) (1180) (1181) (1182) (1183) (1184) (1185) (1186) (1187) (1188) (1189) (1190) (1191) (1192) (1193) (1194) (1195) (1196) (1197) (1198) (1199) (1200) (1201) (1202) (1203) (1204) (1205) (1206) (1207) (1208) (1209) (1210) (1211) (1212) (1213) (1214) (1215) (1216) (1217) (1218) (1219) (1220) (1221) (1222) (1223) (1224) (1225) (1226) (1227) (1228) (1229) (1230) (1231) (1232) (1233) (1234) (1235) (1236) (1237) (1238) (1239) (1240) (1241) (1242) (1243) (1244) (1245) (1246) (1247) (1248) (1249) (1250) (1251) (1252) (1253) (1254) (1255) (1256) (1257) (1258) (1259) (1260) (1261) (1262) (1263) (1264) (1265) (1266) (1267) (1268) (1269) (1270) (1271) (1272) (1273) (1274) (1275) (1276) (1277) (1278) (1279) (1280) (1281) (1282) (1283) (1284) (1285) (1286) (1287) (1288) (1289) (1290) (1291) (1292) (1293) (1294) (1295) (1296) (1297) (1298) (1299) (1300) (1301) (1302) (1303) (1304) (1305) (1306) (1307) (1308) (1309) (1310) (1311) (1312) (1313) (1314) (1315) (1316) (1317) (1318) (1319) (1320) (1321) (1322) (1323) (1324) (1325) (1326) (1327) (1328) (1329) (1330) (1331) (1332) (1333) (1334) (1335) (1336) (1337) (1338) (1339) (1340) (1341) (1342) (1343) (1344) (1345) (1346) (1347) (1348) (1349) (1350) (1351) (1352) (1353) (1354) (1355) (1356) (1357) (1358) (1359) (1360) (1361) (1362) (1363) (1364) (1365) (1366) (1367) (1368) (1369) (1370) (1371) (1372) (1373) (1374) (1375) (1376) (1377) (1378) (1379) (1380) (1381) (1382) (1383) (1384) (1385) (1386) (1387) (1388) (1389) (1390) (1391) (1392) (1393) (1394) (1395) (1396) (1397) (1398) (1399) (1400) (1401) (1402) (1403) (1404) (1405) (1406) (1407) (1408) (1409) (1410) (1411) (1412) (1413) (1414) (1415) (1416) (1417) (1418) (1419) (1420) (1421) (1422) (1423) (1424) (1425) (1426) (1427) (1428) (1429) (1430) (1431) (1432) (1433) (1434) (1435) (1436) (1437) (1438) (1439) (1440) (1441) (1442) (1443) (1444) (1445) (1446) (1447) (1448) (1449) (1450) (1451) (1452) (1453) (1454) (1455) (1456) (1457) (1458) (1459) (1460) (1461) (1462) (1463) (1464) (1465) (1466) (1467) (1468) (1469) (1470) (1471) (1472) (1473) (1474) (1475) (1476) (1477) (1478) (1479) (1480) (1481) (1482) (1483) (1484) (1485) (1486) (1487) (1488) (1489) (1490) (1491) (1492) (1493) (1494) (1495) (1496) (1497) (1498) (1499) (1500) (1501) (1502) (1503) (1504) (1505) (1506) (1507) (1508) (1509) (1510) (1511) (1512) (1513) (1514) (1515) (1516) (1517) (1518) (1519) (1520) (1521) (1522) (1523) (1524) (1525) (1526) (1527) (1528) (1529) (1530) (1531) (1532) (1533) (1534) (1535) (1536) (1537) (1538) (1539) (1540) (1541) (1542) (1543) (1544) (1545) (1546) (1547) (1548) (1549) (1550) (1551) (1552) (1553) (1554) (1555) (1556) (1557) (1558) (1559) (1560) (1561) (1562) (1563) (1564) (1565) (1566) (1567) (1568) (1569) (1570) (1571) (1572) (1573) (1574) (1575) (1576) (1577) (1578) (1579) (1580) (1581) (1582) (1583) (1584) (1585) (1586) (1587) (1588) (1589) (1590) (1591) (1592) (1593) (1594) (1595) (1596) (1597) (1598) (1599) (1600) (1601) (1602) (1603) (1604) (1605) (1606) (1607) (1608) (1609) (1610) (1611) (1612) (1613) (1614) (1615) (1616) (1617) (1618) (1619) (1620) (1621) (1622) (1623) (1624) (1625) (1626) (1627) (1628) (1629) (1630) (1631) (1632) (1633) (1634) (1635) (1636) (1637) (1638) (1639) (1640) (1641) (1642) (1643) (1644) (1645) (1646) (1647) (1648) (1649) (1650) (1651) (1652) (1653) (1654) (1655) (1656) (1657) (1658) (1659) (1660) (1661) (1662) (1663) (1664) (1665) (1666) (1667) (1668) (1669) (1670) (1671) (1672) (1673) (1674) (1675) (1676) (1677) (1678) (1679) (1680) (1681) (1682) (1683) (1684) (1685) (1686) (1687) (1688) (1689) (1690) (1691) (1692) (1693) (1694) (1695) (1696) (1697) (1698) (1699) (1700) (1701) (1702) (1703) (1704) (1705) (1706) (1707) (1708) (1709) (1710) (1711) (1712) (1713) (1714) (1715) (1716) (1717) (1718) (1719) (1720) (1721) (1722) (1723) (1724) (1725) (1726) (1727) (1728) (1729) (1730) (1731) (1732) (1733) (1734) (1735) (1736) (1737) (1738) (1739) (1740) (1741) (1742) (1743) (1744) (1745) (1746) (1747) (1748) (1749) (1750) (1751) (1752) (1753) (1754) (1755) (1756) (1757) (1758) (1759) (1760) (1761) (1762) (1763) (1764) (1765) (1766) (1767) (1768) (1769) (1770) (1771) (1772) (1773) (1774) (1775) (1776) (1777) (1778) (1779) (1780) (1781) (1782) (1783) (1784) (1785) (1786) (1787) (1788) (1789) (1790) (1791) (1792) (1793) (1794) (1795) (1796) (1797) (1798) (1799) (1800) (1801) (1802) (1803) (1804) (1805) (1806) (1807) (1808) (1809) (1810) (1811) (1812) (1813) (1814) (1815) (1816) (1817) (1818) (1819) (1820) (1821) (1822) (1823) (1824) (1825) (1826) (1827) (1828) (1829) (1830) (1831) (1832) (1833) (1834) (1835) (1836) (1837) (1838) (1839) (1840) (1841) (1842) (1843) (1844) (1845) (1846) (1847) (1848) (1849) (1850) (1851) (1852) (1853) (1854) (1855) (1856) (1857) (1858) (1859) (1860) (1861) (1862) (1863) (1864) (1865) (1866) (1867) (1868) (1869) (1870) (1871) (1872) (1873) (1874) (1875) (1876) (1877) (1878) (1879) (1880) (1881) (1882) (1883) (1884) (1885) (1886) (1887) (1888) (1889) (1890) (1891) (1892) (1893) (1894) (1895) (1896) (1897) (1898) (1899) (1900) (1901) (1902) (1903) (1904) (1905) (1906) (1907) (1908) (1909) (1910) (1911) (1912) (1913) (1914) (1915) (1916) (1917) (1918) (1919) (1920) (1921) (1922) (1923) (1924) (1925) (1926) (1927) (1928) (1929) (1930) (1931) (1932) (1933) (1934) (1935) (1936) (1937) (1938) (1939) (1940) (1941) (1942) (1943) (1944) (1945) (1946) (1947) (1948) (1949) (1950) (1951) (1952) (1953) (1954) (1955) (1956) (1957) (1958) (1959) (1960) (1961) (1962) (1963) (1964) (1965) (1966) (1967) (1968) (1969) (1970) (1971) (1972) (1973) (1974) (1975) (1976) (1977) (1978) (1979) (1980) (1981) (1982) (1983) (1984) (1985) (1986) (1987) (1988) (1989) (1990) (1991) (1992) (1993) (1994) (1995) (1996) (1997) (1998) (1999) (2000) (2001) (2002) (2003) (2004) (2005) (2006) (2007) (2008) (2009) (2010) (2011) (2012) (2013) (2014) (2015) (2016) (2017) (2018) (2019) (2020) (2021) (2022) (2023

SU 1723125 A1

# Формула изобретения:

Мутагенная активность а, со-бис-М-азиридиноалканов на штамме S. typhimurium TA1535

- Данные усреднены из трех независимых опытов, в каждом из которых анализировали не менее трех повторностей заданной концентрации мутагена.

Таблица 2

Мутагенная активность а, со-бис-М-азиридиноалканов на штамме S. typhimurium TA100 ркм101

Число His ревертантов, индуцированных а, бис-Мазиридиноалканами в Salmonella typhimurium TA100

ркм101 в расчете на 1 мМ, а - среднее из трех независимых экспериментов б - за вычетом спонтанного фона

Продолжение табл. 2  
Таблица 3

Соединение	Доза, мкг/чашку	Число His ревертантов на чашку	Критерий превышения спонтанного фона, раз
$[N(CH_3)_2N]$	0,01	0,079	1,0
$[N(CH_3)_2N]$	0,05	0,398	5,1
$[N(CH_3)_2N]$	0,1	0,785	10,2
$[N(CH_3)_2N]$	0,5	0,971	12,8
$[N(CH_3)_2N]$	1,0	0,937	12,4
$[N(CH_3)_2N]$	5,0	0,716	11,0
$[N(CH_3)_2N]$	10,0	0,388	5,1
$[N(CH_3)_2N]$	0,05	0,324	4,3
$[N(CH_3)_2N]$	0,1	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	0,5	0,595	7,4
$[N(CH_3)_2N]$	1,0	0,297	4,0
$[N(CH_3)_2N]$	5,0	0,295	3,9
$[N(CH_3)_2N]$	10,0	0,275	3,8
$[N(CH_3)_2N]$	0,01	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	0,05	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	0,1	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	0,5	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	1,0	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	5,0	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	10,0	0,568	7,2
Средний фон	0	0,4	1,0
Средний фон	0	0,4	1,0

Соединение	Доза, мкг/чашку	Число His ревертантов на чашку	Критерий превышения спонтанного фона, раз
$[N(CH_3)_2N]$	0,01	0,079	1,0
$[N(CH_3)_2N]$	0,05	0,398	5,1
$[N(CH_3)_2N]$	0,1	0,785	10,2
$[N(CH_3)_2N]$	0,5	0,971	12,8
$[N(CH_3)_2N]$	1,0	0,937	12,4
$[N(CH_3)_2N]$	5,0	0,716	11,0
$[N(CH_3)_2N]$	10,0	0,388	5,1
$[N(CH_3)_2N]$	0,05	0,324	4,3
$[N(CH_3)_2N]$	0,1	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	0,5	0,595	7,4
$[N(CH_3)_2N]$	1,0	0,297	4,0
$[N(CH_3)_2N]$	5,0	0,295	3,9
$[N(CH_3)_2N]$	10,0	0,275	3,8
$[N(CH_3)_2N]$	0,01	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	0,05	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	0,1	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	0,5	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	1,0	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	5,0	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	10,0	0,568	7,2
Средний фон	0	0,4	1,0
Средний фон	0	0,4	1,0

Соединение	Доза, мкг/чашку	Число His ревертантов на чашку	Критерий превышения спонтанного фона, раз
$[N(CH_3)_2N]$	0,01	0,079	1,0
$[N(CH_3)_2N]$	0,05	0,398	5,1
$[N(CH_3)_2N]$	0,1	0,785	10,2
$[N(CH_3)_2N]$	0,5	0,971	12,8
$[N(CH_3)_2N]$	1,0	0,937	12,4
$[N(CH_3)_2N]$	5,0	0,716	11,0
$[N(CH_3)_2N]$	10,0	0,388	5,1
$[N(CH_3)_2N]$	0,05	0,324	4,3
$[N(CH_3)_2N]$	0,1	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	0,5	0,595	7,4
$[N(CH_3)_2N]$	1,0	0,297	4,0
$[N(CH_3)_2N]$	5,0	0,295	3,9
$[N(CH_3)_2N]$	10,0	0,275	3,8
$[N(CH_3)_2N]$	0,01	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	0,05	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	0,1	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	0,5	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	1,0	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	5,0	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	10,0	0,568	7,2
Средний фон	0	0,4	1,0
Средний фон	0	0,4	1,0

Формула изобретения:  
Полученные а, бис-Мазиридиноалкановые соединения имеют формулу (I), где R - водород или метильная группа.

Соединение	Доза, мкг/чашку	Число His ревертантов на чашку	Критерий превышения спонтанного фона, раз
$[N(CH_3)_2N]$	0,01	0,079	1,0
$[N(CH_3)_2N]$	0,05	0,398	5,1
$[N(CH_3)_2N]$	0,1	0,785	10,2
$[N(CH_3)_2N]$	0,5	0,971	12,8
$[N(CH_3)_2N]$	1,0	0,937	12,4
$[N(CH_3)_2N]$	5,0	0,716	11,0
$[N(CH_3)_2N]$	10,0	0,388	5,1
$[N(CH_3)_2N]$	0,05	0,324	4,3
$[N(CH_3)_2N]$	0,1	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	0,5	0,595	7,4
$[N(CH_3)_2N]$	1,0	0,297	4,0
$[N(CH_3)_2N]$	5,0	0,295	3,9
$[N(CH_3)_2N]$	10,0	0,275	3,8
$[N(CH_3)_2N]$	0,01	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	0,05	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	0,1	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	0,5	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	1,0	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	5,0	0,568	7,2
$[N(CH_3)_2N]$	10,0	0,568	7,2
Средний фон	0	0,4	1,0
Средний фон	0	0,4	1,0

SU 1723125 A1

Продолжение табл. 2

Соединение	Концентрация		Число His <sup>+</sup> ревертантов на чашку	Кратное превышение спонтанного фона, раз
	мг/чашку	мМ/чашку		
$\Delta N(CH_2)_{12}N \Delta$	0,0017 0,017 0,17	0,004 0,04 0,4	62 66 156	1,0 1,06 2,66
Спонтанный фон	0	0	62	

Таблица 3

Число His ревертантов, индуцированных  $\alpha, \omega$ -бис-N-азиридиноалканами в *Salmonella typhimurium* TA100 рКМ101 в расчете на 1 мМ.

Соединение	Число His ревертантов на чашку (а)	Число His ревертантов на 1 мМ (б)
$\Delta NH$	400	571
$\Delta N(CH_2)_3N \Delta$	223	179
$\Delta N(CH_2)_4N \Delta$	1280	1688
$\Delta N(CH_2)_5N \Delta$	1012	1305
$\Delta N(CH_2)_6N \Delta$	1034	1338
$\Delta N(CH_2)_7N \Delta$	996	1283
$\Delta N(CH_2)_8N \Delta$	362	429
$\Delta N(CH_2)_{12}N \Delta$	245	210
Спонтанный фон	62	

а – среднее из трех независимых экспериментов  
б – за вычетом спонтанного фона

5

10

Редактор Н.Горват      Составитель С.Васильева  
Техред М.Моргентал      Корректор Э.Лончакова

Заказ 1042      Тираж      Подписное  
ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул.Гагарина, 101

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**